

THÈSE **329**

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Mustapha El BAFFOUN

Diplômé de Médecine Coloniale

Né le 18 Février 1907 à Mahdia (Tunisie)

QUININE PREVENTIVE
DANS LE PALUDISME

(OPINIONS RÉCENTES)

Président : M. TANON, Professeur

1934

LIBRAIRIE MEDICALE MARCEL VIGNÉ

13, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE

PARIS

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1934

N° _____

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Mustapha El BAFFOUN

Diplômé de Médecine Coloniale

Né le 18 Février 1907 à Mahdia (Tunisie)

QUININE PREVENTIVE DANS LE PALUDISME

(OPINIONS RÉCENTES)

Président : M. TANON, Professeur

1934

LIBRAIRIE MEDICALE MARCEL VIGNÉ

13, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE

PARIS

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	PROUST.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBBE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FISSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	ACHARD.
»	BEZANÇON.
»	CARNOT.
»	Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNEO.
»	GOSSET.
»	GRÉGOIRE.
»	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
»	COUVELAIRE.
»	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	Léon BERNARD.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Professeurs sans chaire	HOVELACQUE.
»	MULON.
»	OLIVIER.
»	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	MM.
ALAJOUANINE Neurol. et Psychiâtrie.	LANTUEJOL Obstétrique.
BÉNARD (Henri) Pathologie médicale.	LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
BERNARD (Etienne) Pathologie médicale.	LEMAIRE Pathol. expérimentale.
BOULIN Pathologie médicale.	LEVEUF Patholog. chirurgicale.
BROCC Patholog. chirurgicale.	Mlle J. LEVY Pharmacologie.
BULLIARD Histologie.	LEVY-VALENSI Neurol. et Psychiâtrie.
CATHALA Pathologie médicale.	MOREAU Pathologie médicale.
CHABROL Pathologie médicale.	MOULONGUET Patholog. chirurgicale.
CHEVALLIER Pathologie médicale.	MOUQUIN Pathologie médicale.
DOGNON Physique.	OBERLING Anatomie pathologiq.
DONZELOT Pathologie médicale.	PETIT-DUTAILLIS Patholog. chirurgicale.
FEY Urologie.	PIÉDELIEVRE Médecine légale.
GALLIARD Parasitologie.	PORTES Obstétrique.
GASTINEL Bactériologie.	QUÉNU Patholog. chirurgicale.
GATELIER Patholog. chirurgicale.	RICHET Physiologie.
DE GAUDART D'ALLAINES Patholog. chirurgicale.	SANNIÉ Chimie biologique.
GAYET Physiologie.	SENEQUE Patholog. chirurgicale.
GIROUD Histologie.	SÉZARY Dermatol. et syphiligr.
HAGUENAU Pathologie médicale.	TROISIER Pathol. expérimentale.
HALPHEN Oto-rhino-laryngol.	TURPIN Pathologie médicale.
HAZARD Pharmacologie.	VALLERY-RADOT
HUGUENIN Anatomie pathologiq.	(Pasteur) Pathologie médicale.
JOANNON Hygiène.	VELTER Ophtalmologie.
LABBÉ (Henri) Chimie biologique.	VIGNES Obstétrique.
LACOMME Obstétrique.	WILMOTH Patholog. chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.	MM.
ALGLAVE Pathologie chirurgic.	LEROUX Anatomie pathologiq.
BUSQUET Pharmacologie.	LEVEU-LEMAIRE Parasitologie.
CHAILLEY-BERT Physiologie.	ZIMMERN Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

MM.	MM.
ABRAMI Clinique médicale.	HEITZ-BOYER Clinique chirurgicale.
AUBERTIN Clinique médicale.	MOCQUOT Clinique chirurgicale.
BRULÉ Clinique médicale.	MOURE Clinique chirurgicale.
CHIRAY Clinique médicale.	SCHWARTZ Clinique chirurgicale.
DUVOIR Clinique médicale.	GUENIOT Clinique obstétricale.
HARVIER Clinique médicale.	LE LORIER Clinique obstétricale.
LIAN Clinique médicale.	LEVY-SOLAL Clinique obstétricale.
BASSET Clinique chirurgicale.	METZGER Clinique obstétricale.
CADENAT Clinique chirurgicale.	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
FREY	Stomatologie.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON FRÈRE

*Auquel je dois le meilleur de ce que je suis,
faible témoignage de ma grande reconnaissance
et de ma profonde affection.*

A MES PARENTS

A MES CAMARADES D'ÉTUDES

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR TANON

Officier de la Légion d'Honneur
Professeur d'Hygiène et de Médecine Préventive

*Qui m'a fait le grand honneur d'accepter
la présidence de cette thèse. Que les re-
merciements que je lui exprime s'ajou-
tent à la reconnaissance que je lui dois
pour ses enseignements à la Faculté.*

A MES MAÎTRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

INTRODUCTION

Appartenant à un pays, la Tunisie, où le paludisme fait chaque année de très nombreuses victimes, il est de notre devoir d'essayer de répondre à cette question que l'on entend si souvent poser : « Que faire pour ne pas tomber dans les ennuis de cette maladie, qui est partout autour de nous, et à laquelle nous sommes plus qu'exposés ? »

C'est cet intérêt pratique qui nous a dicté, en même temps que le choix de ce sujet, le plan que nous jugeons bon de suivre, dans le souci et l'espoir de faire de ce modeste travail une réponse susceptible d'être comprise de ceux de nos compatriotes qui voudrons bien nous lire, et d'être mise en pratique par eux. Si nous réussissons à être auprès d'eux l'interprète des notions qui nous ont été généreusement données par nos maîtres, notre tâche n'aura pas été inutile.

Tout le monde sait qu'en Tunisie l'affection qui est la plus répandue, qui cause le plus grand nombre d'indisponibilités et qui s'oppose le plus énergiquement au développement du pays, c'est certai-

nement le paludisme. Mais cette même affection n'est-elle pas le fléau qui sévit dans tous les pays chauds, c'est-à-dire sur une bonne partie du globe ? Nous nous garderons donc d'envisager le problème que nous nous proposons de discuter, sous un angle restreint, et nous essayerons de lui donner la portée étendue qu'il mérite. La Tunisie n'aura été pour nous qu'un champ d'expériences, où nous aurions vécu l'inquiétude que l'on éprouve quand, se trouvant dans une région où les grandes mesures offensives de l'Etat contre les gîtes d'anophèles n'ayant pu être réalisées, on se voit environné du mal et exposé aux piqûres des agents qui le transmettent.

Maintes fois, dans ces régions plus ou moins propices à la malaria, — surtout après les grandes pluies, tant attendues hélas ! par la population, — des maîtres d'école, inquiets autant pour eux-mêmes que pour leurs élèves ; de jeunes collégiens en vacances, soucieux autant de leur santé que de celle de leurs parents ; des postiers ; en un mot tous ceux qui ont reçu une culture suffisante pour comprendre que le paludisme n'est pas une maladie qui frappe comme la fatalité, pas plus qu'il ne sort des marais ou de la matière organique en décomposition, mais que c'est une affection qui répond à un cycle évolutif et peut être évitée, nous demandent de les éclairer davantage et les renseigner sur la méthode à employer pour prévenir cette maladie.

Voilà des conditions où les risques de piqûres n'ayant pu être enrayés par des mesures offensives, il ne reste plus pour les gens que la ressource des mesures défensives. Ici, plus que jamais, la prophylaxie individuelle trouve son indication. Mais, si l'on tient compte d'une part de la façon dont est conçue l'habitation tunisienne, vaste, bien exposée aux vents et ayant dans son sein un puit ou une citerne parfois véritables gîtes d'anophèles, et d'autre part de la vie des habitants qui, après une sieste obligatoire aux heures où le soleil est le plus ardent, ne se couchent que très tard le soir, après s'être exposés mille fois aux piqûres de moustiques, on comprendra que dans de telles conditions, les mesures défensives elles-mêmes se trouvent réduites à leur plus simple expression, et la seule qui reste, pouvant avoir quelque efficacité, c'est la quinine préventive.

Nous tirons une bonne partie de notre documentation du « Bulletin Trimestriel de l'Organisation d'Hygiène de la Société des Nations de juin 1933 » qui groupe en lui, avec les notions classiques, les acquisitions récentes tirées de l'expérience de très nombreux auteurs. Il semble résulter de ces dernières acquisitions qu'on doit délimiter, dans l'effet de la quinine préventive, ce qui revient à la prophylaxie causale et ce qui revient à la prophy-

laxie clinique. Pour définir ces deux notions, nous sommes obligés au préalable de rappeler sommairement quelques généralités concernant le paludisme et la quinine. Le plan de notre travail sera donc le suivant :

PLAN

PREMIÈRE PARTIE

Généralités sur le paludisme.
Généralités sur la quinine.

DEUXIÈME PARTIE

Prophylaxie Causale.

TROISIÈME PARTIE

Prophylaxie clinique.

CONCLUSION

PREMIÈRE PARTIE

GENERALITES SUR LE PALUDISME

De tous temps, on a admis que la fièvre intermittente sortait des marais ; les germes provenaient de la matière organique en décomposition et flottaient dans l'air qui les convoyait. C'était la théorie des miasmes.

Après les découvertes de Pasteur, et à une période où personne ne songeait à d'autres agents pathogènes que les bactéries, Laveran annonçait, le 23 novembre 1880, la découverte du parasite du paludisme. Il a ainsi introduit dans la science la notion du parasitisme devenue si féconde par la suite.

CYCLE ÉVOLUTIF

Le paludisme, on le sait, est causé par l'évolution dans les globules rouges de l'homme de l'un des quatre protozoaires connus : *Plasmodium vivax*, *P. Falciparum*, *P. Malariae* et *P. Ovale*.

Ce parasite est introduit dans le sang de l'homme par la piqûre d'un moustique du genre anophèles, sous la forme d'un filament-germe (Ronald-Ross) ou sporozoïte. Dès qu'il arrive dans le vaisseau où l'insecte est venu puiser sa nourriture, il

pénètre dans une hématie, s'y arrondit en anneau, grossit, se développant aux dépens de l'hémoglobine du globule qu'il finit par remplir totalement et même de l'hypertrophier dans certains cas (P. vivax).

Au bout de 48 heures dans la fièvre tierce, ou 72 heures dans la fièvre quarte, il parvient à l'état adulte. Puis il se divise en un certain nombre de segments au sein même de l'hématie parasitée. Celle-ci éclatant, chacun de ces segments ira se fixer sur un autre globule rouge, et le même cycle recommence.

Le nombre de parasites s'accroît en proportion géométrique par segmentations successives. Rapidement le chiffre critique à partir duquel l'organisme réagit, est atteint. L'accès de fièvre éclate au moment précis où la division simultanée des hématozoaires s'opère.

Une telle évolution représente le cycle asexué. Mais il en est une autre qui aboutit à la formation de corps arrondis ou en croissants, beaucoup plus compacts, qui se distinguent en mâles et femelles et sont toujours intra-globulaires. Ce sont les éléments sexués, qui permettent la perpétuité de l'espèce. Ils permettent en effet au moustique de s'infecter quand il vient puiser sa nourriture dans les vaisseaux qui les charrient. Dans l'estomac du moustique ces éléments se libèrent. La fécondation de

l'élément femelle par l'élément mâle s'opère. Le corps fécondé gagne la paroi de l'estomac qu'il traverse pour aller se fixer en arrière du premier plan cellulaire. Là il grandit, grossit, finissant par se transformer en un sac qui renferme un grand nombre de petites masses fusiformes dont chacune représente un filament germe ou sporozoïte.

Après éclatement du sac, ces sporozoïtes se libèrent, tombent dans le sang de l'insecte. Véhiculés avec le liquide nourricier, ils vont s'accumuler dans les glandes salivaires, prêts à échapper au moment de la piquûre. Le cycle est ainsi fermé.

EPIDÉMIOLOGIE GÉNÉRALE

Ce qui assure la continuité d'un tel cycle et, par suite, la propagation du paludisme, c'est l'existence concomitante de 3 éléments essentiels :

1° l'hématozoaire qui constitue la graine, et qui est fourni par les vieux paludéens dont l'ensemble forme le réservoir de virus.

2° l'anophèle, qui est le semeur.

3° le sujet exposé à la contagion, qui est le terrain réceptif.

PROPHYLAXIE

Pour préserver les sujets sains contre le paludisme, la condition nécessaire et suffisante serait de supprimer radicalement soit la graine, soit le semeur.

Après la découverte du cycle évolutif du parasite, un grand nombre d'auteurs ont cru qu'on ne pouvait vraiment espérer faire échec au paludisme qu'en s'attaquant à la graine, c'est-à-dire en traitant le réservoir de virus, plutôt qu'en s'efforçant de détruire l'insecte vecteur qui est le semeur.

Les heureux résultats de la médication dirigée contre le kala-azar et la bilharziose, n'ont fait que renforcer cette opinion. Malheureusement, les expériences tentées pour l'application d'un plan analogue pour le paludisme n'ont pas donné un résultat aussi satisfaisant. Cela tient à ce que l'administration de quinine, qui guérit les manifestations caractérisées de l'affection, n'empêche pas toujours l'homme ou le moustique de s'infecter. Si l'on arrivait à connaître un médicament qui répondrait à cette dernière propriété, le résultat serait sans doute plus heureux.

Nous verrons que cet objectif n'est malheureusement pas à notre portée. Sa réalisation est compliquée par des difficultés insurmontables, autant d'ordre moral que d'ordre financier.

GÉNÉRALITÉS SUR LA QUININE

HISTORIQUE

Les effets curatifs de l'écorce de quinquina sont connus depuis près de trois cents ans en Europe.

Beaucaire dit que Charles-Quint en faisait un fréquent usage. Ce n'est cependant qu'au XVII^e siècle que l'emploi commença à s'en généraliser. Rappelons que son vulgarisateur en France fut l'Anglais Talbor, auquel Louis XIV acheta son remède 2.000 pistoles, plus 2.000 livres de pension annuelle (*Mercur galant*, oct. 1680).

Depuis plus de 80 ans, la quinine et les autres alcaloïdes du quinquina sont d'un usage général. Aucune drogue n'eut de fortune égale à celle de la quinine. Depuis le jour de sa découverte (Pelletier et Caventou, 1820), jusqu'aujourd'hui, tous les praticiens qui surent l'employer à bon escient, lui furent aussi reconnaissants que fidèles. Sa production mondiale n'a toujours fait que croître et dépasse actuellement 500.000 kgs. Par contre, ce qu'il y a de regrettable c'est la lenteur avec laquelle ont évolué les connaissances relatives à son mode d'action, aux

facteurs qui influencent son action curative et à la façon de choix de l'employer pour les usages prophylactiques.

MODE D'ACTION

Le Dr Laveran estime que la quinine est un remède parasiticide agissant directement sur les plasmodia du paludisme.

D'autres auteurs ne partagent pas cette opinion, pensant qu'elle n'a pas été prouvée, et croient plutôt que l'effet de la quinine est indirect. D'après eux, ce médicament agirait en mobilisant et renforçant les moyens de défense de l'organisme.

Un médecin américain, Le Dr King, émit l'hypothèse que la quinine devait son action spécifique dans le paludisme à ses propriétés fluorescentes, ou d'après Comenge-Gerpe à sa radioactivité émise au moment de sa décomposition dans le sang. L'hématozoaire serait littéralement bombardé par les radiations émanant du médicament en circulation dans le sang.

Maillot le premier l'employa à titre préventif dans la campagne d'Algérie.

MÉTHODES EXPÉRIMENTALES

Si le mécanisme d'action de la quinine demeure discuté, les bienfaits de ce médicament sont connus depuis fort longtemps et ont le suffrage de tous les auteurs.

Des méthodes nouvelles ont permis de mettre en valeur ces bienfaits, d'une façon absolument scientifique.

Qu'il nous suffise de dire dans ce chapitre que ces méthodes s'inspirent de deux ordres d'essais, auxquels on a facilement recours à l'heure actuelle et que nous résumons comme suit :

I. — *Essais biologiques sur les animaux de laboratoire*

1° Essais sur les parasites du paludisme aviaire du type *proteosoma* ou du type *haltéridium*.

2° Essais sur les parasites du paludisme des singes du genre *Cercopithecus* et *macacus rhésus* ou *sinicus*.

II. — *Essais biologiques sur le paludisme humain intentionnellement provoqué en malariathérapie*

On peut affirmer, sans risques d'exagération, que le début de la mise en œuvre de ces divers es-

sais, constitue un événement d'une importance capitale dans l'histoire du paludisme, et a été immédiatement le point de départ d'immenses progrès dans le domaine de la biologie et de la chimie de cette affection.

Grâce à ces essais, des précisions, jusque là impossibles à obtenir, ont été obtenues. Elles ont permis de voir plus clair dans le traitement et la prophylaxie du paludisme et de déterminer, à ce double égard, quelles doivent être les méthodes de choix.

INSUFFISANCE ET INCONVÉNIENTS

S'il faut proclamer nettement l'action de la quinine sur les schizontes du *P. Vivax* ou *P. Malariae*, il faut aussi reconnaître que cette action est très faible sur les schizontes du *P. falciparum*, et pratiquement nulle sur les gamètes.

On a aussi reproché à la quinine de provoquer chez certains sujets un grand nombre d'accidents :

— soit de simples malaises, tels que : asthénie, bourdonnements d'oreilles ;

— soit des accidents plus caractérisés : éruptions cutanées, œdème de Quincke, cyanose.

Tous ces accidents d'intolérance à la quinine constituent parfois des obstacles à son emploi.

Il est d'autres cas où l'emploi de la quinine, sans provoquer d'accidents, paraît complètement vain. Certains auteurs ont expliqué ce fait par la notion de quinino-résistance.

Dans une « Enquête sur le paludisme », communiquée à la « Revue de Médecine et d'Hygiène tropicales » par notre maître M. L. Tanon, et MM. Cambassédès et Decourt, voici les réponses au sujet de cette notion :

« L'opinion générale est qu'il n'existe pas de quinino-résistance, surtout si l'on emploie des doses suffisantes d'emblée (au-dessus du seuil d'action de la quinine ; Ph. Decourt).

• Il n'y a pas de quinino-résistance quand la quinine est réellement absorbée et qu'il s'agit de paludisme pur (Hornus).

Il n'y a pas de malades quinino-résistants, mais des malades qui résistent à l'absorption de la quinine (Vialatte).

Pourtant quelques rares observateurs disent avoir noté des faits de quinino-résistance. Avant de pouvoir affirmer le phénomène, il faut s'assurer que la quinine a bien été absorbée, que les dragées, par suite d'un enrobage défectueux, n'ont pas été rejetées telles quelles dans les selles, enfin que la fièvre était bien due uniquement au paludisme. De toutes façons la quinino-résistance, si elle existe, paraît tout à fait exceptionnelle.

Pour Morisseau la quinino-résistance pourrait se rencontrer chez l'alcoolique. »

Nous avons trouvé d'autres notions relatives au chapitre qui nous intéresse, tracées dans le mémoire communiqué par le Pr. B. Noght, de Hambourg, à la Société des Nations, en juin 1933 :

« 1° La thérapeutique quininique n'est jamais une thérapia magna stérilisans. On peut avoir des rechutes quelle que soit la méthode de traitement à la quinine que l'on adopte, et il n'existe aucun moyen de les éviter.

2° La quinine n'a pas d'action ou tout au moins une action incomplète sur les gamétocytes.

3° Des doses massives de quinine ne sont pas plus efficaces que des doses modérées, mais peuvent avoir des effets secondaires très désagréables.

4° La quinine n'est pas un de ces médicaments qui n'ont pas d'action sur l'organisme. En plus des effets secondaires connus, elle produit, tout au moins chez un grand nombre de malades, après administration prolongée de fortes doses, une intoxication chronique, dont les manifestations principales sont la diminution du pouvoir de défense de l'organisme à un degré tel, que la fièvre et les parasites apparaissent à nouveau, malgré les doses élevées quotidiennes de quinine. Dans certains cas

d'intoxication chronique, on observe de la fièvre sans parasites. Ces cas comprennent peut-être un certain nombre de ceux décrits par les auteurs anglais sous le nom de « pseudo-rechutes » et par les auteurs français sous le nom d'accès larvés.

5° La quinine peut, dans certaines circonstances, provoquer des hémorragies cutanées plus ou moins accusées, soit en cas d'idiosyncrasie, soit à la suite de l'emploi chronique inopportun de doses élevées, soit encore en cas d'administration prolongée de doses faibles, telles que celles utilisées par exemple pour la prophylaxie quininique. De semblables observations ont été faites sur des bateaux de la marine de guerre allemande, sur lesquels une prophylaxie quininique prolongée était strictement appliquée.

6° La quinine peut provoquer, chez les malades qui y sont disposés, une hémolyse ou une hémoglobinurie grave ; dans certains cas, ce phénomène se produit déjà après la première dose. Au cours de mes recherches, j'ai constaté que la quinine active à un tel degré toute une série d'anticorps hémolytiques chez l'animal, et augmente à tel point leur action, que les doses d'agents hémolytiques trop faibles pour provoquer par elles-mêmes une hémolyse intravasculaire ou une hémoglobinurie, produisent ces effets en association avec la quinine ».

Ces six points sur lesquels, à la Société des Nations, Nocht est revenu, sont suffisants pour donner une idée des inconvénients que peut présenter l'emploi de la quinine dans certains cas, heureusement rares. Il est de toute nécessité que ces notions soient toujours présentes à la mémoire de tout médecin exerçant en pays de paludisme, afin qu'il puisse se plier à bon escient aux circonstances que peuvent présenter tel ou tel cas particuliers.

DEUXIÈME PARTIE

PROPHYLAXIE CAUSALE

Depuis fort longtemps, un grand nombre d'auteurs disaient : « La quinine ne prévient pas plus l'infection palustre, que le mercure administré préventivement ne prévient le syphilis ».

Mais tout le monde ne se ralliait pas à cette thèse.

Maillot fut le premier qui employa avec succès la quinine préventive, dans la campagne d'Algérie.

Laborde affirmait que les sels de quinine ont une action prophylactique certaine dans le paludisme. (Académie de Médecine, 10 mai 1896), rappelant que, lors de l'expédition anglaise contre les Achantis, seuls furent impaludés les officiers qui ne s'étaient pas quininisés. Depuis, la plupart des auteurs ont répété cette affirmation et fourni de très nombreux exemples.

A vrai dire, les avis étaient très partagés, et si une telle confusion régnait, c'est qu'on ne disposait pas à cette époque de procédés qui permettent actuellement d'isoler expérimentalement la phase du début de l'infection, et de porter uniquement sur elle l'essai du médicament.

THÉORIE ET DÉFINITION

Nous savons que lorsqu'un anophèle infectieux pique un individu, il inocule dans le vaisseau où il est venu puiser sa nourriture un certain nombre de sporozoïtes. D'après Schaudinn, ces derniers parviennent immédiatement dans la circulation, et pénètrent dans les hématies qui leur assureront la poursuite de leur cycle évolutif.

Cet auteur a décrit avec beaucoup de détail le processus de cette pénétration. Mais on a essayé depuis, de reproduire expérimentalement ces faits sans qu'on ait réussi à le faire. On s'est donc demandé avec juste raison :

« 1° Si en réalité tous les sporozoïtes introduits par le moustique passent immédiatement dans la circulation générale, ou si quelques-uns d'entre eux réussissent à pénétrer dans les cellules du tissu conjonctif sous cutané où ils demeurent inactifs pendant quelques mois jusqu'à ce que ces cellules se désagrègent.

2° Si tous les sporozoïtes qui arrivent à passer dans la circulation générale se fixent immédiatement sur les globules rouges, ou si quelques-uns sont entraînés vers les cellules réticulo-endothéliales des organes internes et y pénètrent pour se déve-

lopper ensuite comme le fait l'hœmoprotéus du paludisme aviaire, qui produit des mérozoïtes, lesquels s'échappent de la cellule et pénètrent dans les globules rouges. »

Si l'on part de l'hypothèse formulée par Schaudinn, le médicament de prophylaxie causale serait celui, qui, absorbé en doses non toxiques, et par sa présence constante dans le sang, détruirait tous les sporozoïtes, avant qu'ils ne se fixent sur les globules rouges.

Si l'on tient compte au contraire des autres hypothèses, le problème se complique d'autant, puisque, dans la recherche du médicament prophylactique causal, on devra envisager non seulement la destruction des sporozoïtes, mais encore celle du parasite, sous quelque forme qu'il soit, dans les cellules endothéliales ou conjonctives.

OBSERVATIONS

Comme nous l'avons dit, c'est l'introduction de la malariathérapie qui a permis d'imaginer divers procédés permettant de déterminer l'efficacité des préparations destinées à la prophylaxie du paludisme.

De nombreuses expériences ont été effectuées avec la quinine au cours de ces dernières années, et bon nombre d'entre elles ont été signalées à la Société des Nations (Juin 1933).

Au cours de tous les essais qui ont été faits sur le paludisme intentionnellement provoqué, on s'est efforcé d'imiter autant que possible les conditions naturelles : le malade est infecté, non par inoculation directe, mais selon le mécanisme naturel de la piquûre de moustique infecté.

Nous rapportons ci-dessous quelques-unes de ces observations de non réussite, en rappelant que Claude et la plupart des auteurs français, par d'autres méthodes, ont obtenu des guérisons rapides.

Dans toutes ces observations du bichlorhydrate de quinine a été administré par voie buccale, soit sous forme de solution, soit sous forme de tablettes préalablement écrasées.

Observation N° 1

Hôpital Horton (Epsom-Angleterre), Malade : A.

Le 11 octobre, on administre au malade 65 cg. de quinine, à titre prophylactique.

Le 12 octobre, on administre au malade 65 cg. de quinine, à titre prophylactique.

Le 13 octobre, on administre au malade 65 cg. de quinine, à titre prophylactique.

Le 14 octobre, on fait piquer le malade par 5 moustiques infectés. Le même jour on lui fait prendre 1 gr, 30 de quinine.

Les 10 jours suivants, on lui fait prendre 65cg de quinine par jour.

On a ainsi donné au total au malade 10 grammes de quinine.

Résultats : L'accès fébrile s'est déclaré le dernier jour où la quinine a été administrée.

On a laissé la maladie suivre son cours sans traitement pendant 11 jours.

Une rechute est survenue 11 semaines après la guérison de l'accès de première invasion.

Observation N° 2

Exminster. 5 malades : W. H. T. C. L.

Le 21 novembre, on administre aux 5 malades 1 g. de quinine à titre prophylactique.

Le même jour, mais 4 h. après, on les fait piquer par ordre par 5, 4, 5, 8 et 6 moustiques infectés.

Les cinq jours suivants on leur administre 1 g. de quinine par jour. On a ainsi donné au total à chaque malade 6 g. de quinine.

Résultats : chez les cinq malades la fièvre s'est déclarée après des périodes d'incubation de 11, 13, 10, 12 et 14 jours à partir du jour de la piqure.

Observation N° 3

Malade : R.

Le 8 août 1927 à 10 h. moins 10 m. : 65 cg. de quinine.

Le même jour, à 10 h. exactement : piqûres de moustiques (infection modérée).

Le même jour, à 10 h. 30 : 65 cg. de quinine.

Les huit jours suivants : chaque jour 65 cg. de quinine en deux doses.

Total : 6 gr. 50 de quinine.

Résultats : fièvre : apparition de la fièvre le 9^e jour après l'infection, c'est-à-dire le dernier jour d'administration de la quinine.

Parasites : observés pour la première fois le 17^e jour après l'infection.

Evolution : le patient a eu onze accès de fièvre quotidiens. Rechute 11 semaines après.

Observation N° 4

Malade : A.

Le 11 septembre 1927 : 65 cg. de quinine en 2 doses, à titre prophylactique.

Le 12 septembre 1927 : 65 cg. de quinine en 2 doses, à titre prophylactique.

Le 13 septembre 1927 : 65 cg. de quinine en 2 doses, à titre prophylactique.

Le 14 septembre : piqûres de moustiques (infection massive).

Le même jour : 1 gr. 30 de quinine.

Les 10 jours suivants : 65 cg. de quinine par jour, en deux doses.

Total : 9 gr. 75 de quinine.

Résultats : Fièvre : apparition de la fièvre le 9^e jour après l'infection, soit un jour avant la cessation de la quininisation.

Parasites : observés pour la 1^{re} fois, le 18^e jour après l'infection.

Evolution : on a laissé le patient faire 7 accès de tierce. Rechute : 8 semaines après la guérison.

Observation N° 5

Malade : K.

Le 1^{er} novembre 1927 : 0 gr. 65 de quinine à titre prophylactique.

Le même jour, 10 minutes après : piquûres de moustiques (infection massive).

Le même jour, 30 minutes après 0 gr. 65 de nine.

Les 12 jours suivants°: 0 gr. 65 de quinine par jour en 2 doses.

Total : 9 gr. 10 de quinine.

Résultats : Fièvre : apparition de la fièvre le 19° jour après l'infection, soit le 7° jour après l'interruption de la quininisation.

Parasites : observés pour la première fois le 26° jour après l'infection.

Evolution : on a laissé le patient faire 10 accès de tierce. Pas de rechute.

CONCLUSION

Il résulte de toutes ces observations que la quinine n'a en aucun cas empêché l'accès de première invasion d'éclater. Bien plus, l'accès fébrile éclate dans la période d'incubation normale, soit environ 14 jours. Tout se passe comme si l'on n'avait administré aucun médicament, et porte donc à croire que la quinine ne peut répondre au but que se propose la prophylaxie causale du paludisme.

Il est toutefois intéressant de souligner ce ré-

sultat, quoique négatif, parce qu'il a été obtenu à la lumière d'expériences effectuées avec une technique toute nouvelle, et sous un contrôle scientifique méticuleux.

Remarquons que ces notions pourraient expliquer l'opinion de certains auteurs qui ont nié toute efficacité à la quinine, l'ayant prescrite pendant un temps insuffisant.

« La quinine n'empêche pas de contracter le paludisme, dit M. Jules Regnault. »

Franceschetti nie la valeur de la quininisation préventive, et l'accuse de provoquer l'apparition de la bilieuse hémoglobinurique.

Enfin, d'après Sanarelli, de Rome, la prophylaxie par la quinine n'empêche pas l'infection, mais en augmente la gravité et la chronicité.

D'autres auteurs sont allés plus loin dans le même sens, et M. Esclangon cite l'exemple d'une canonnière dans laquelle tout l'équipage se soumit, au cours d'une croisière, à la quininisation préventive à l'exception de deux hommes ; ces deux derniers demeurèrent indemnes de paludisme, alors qu'une bonne majorité de l'équipage le contracta !

TROISIÈME PARTIE

PROPHYLAXIE CLINIQUE

BUTS ET DÉFINITION

Nous n'avons pas pu, par la quinine, détruire les sporozoïtes ni les empêcher de s'implanter et poursuivre leur cycle évolutif dans le globule rouge.

Pouvons-nous maintenant envisager la destruction des sporozoïtes et des schizontes pendant la période d'incubation de la maladie, ou tout au moins les empêcher de provoquer la fièvre et les autres symptômes cliniques du paludisme ?

L'accès fébrile se déclare au moment précis où l'éclatement des rosaces essaime dans le plasma les formes jeunes du cycle schizogonique de l'hématozoaire. Il cesse quand ces formes jeunes se sont à leur tour implantées dans les globules rouges pour vivre et se développer à leurs dépens. Tout se passe comme si, au moment de l'éclatement des rosaces, celles-ci libéraient une toxine hyperthermisante qui provoquerait de la part de l'organisme les réactions ordinaires à toutes les infections.

Les cinq exemples que nous avons cités dans le chapitre précédent montrent, d'une façon évidente, que des doses considérables de quinine, adminis-

trées journallement au cours de la période d'incubation, n'ont pas réussi à empêcher l'accès fébrile de première invasion de se déclarer, même lorsqu'elles ont été administrées chaque jour, jusques et y compris le premier ou le second jour de fièvre.

Nous extrayons du bulletin trimestriel de l'Organisation d'hygiène de la S.D.N. de juin 1933, volume 2, n° 2, ce qui suit :

« ...L'observation des cas d'infection provoqués expérimentalement démontre que, tout au moins chez les sujets qui n'ont jamais encore été atteints d'une manifestation clinique du paludisme, la quinine n'a que peu ou pas d'effet jusqu'au moment où l'accès fébrile est imminent, ou s'est déjà déclaré.

C'est là un paradoxe qui, actuellement, reste inexplicable.

La quinine présente exactement la même efficacité thérapeutique lorsqu'on l'administre au cours de la période indemne de fièvre et parasites, qui précède immédiatement le début de ces rechutes qui sont connues en Angleterre sous le nom de « récurrences » (rechutes qui se produisent dans la tierce bénigne environ huit mois après l'infection).

Il faut donc admettre que la quinine ne nous permet pas d'empêcher absolument la fièvre de se déclarer chez les sujets déjà infectés, car son effica-

cité thérapeutique ne commence que lorsque la fièvre est apparue ou est sur le point d'apparaître.

Ce paradoxe est formulé parfois du point de vue parasitologique en disant que la quinine n'a d'action que lorsque les parasites asexués sont assez nombreux dans le sang soit pour provoquer la fièvre, soit pour rendre positif l'examen du sang pratiqué selon la technique habituelle. »

Si l'on admet l'existence de cette toxine hyperthermisante lib r e lors de l'éclatement des rosaces, le paradoxe observé dans l'action de la quinine peut aussi être formulé en disant que la quinine n'a aucune action sur cette toxine hypothétique. Sur les formes jeunes de l'hématozoaire, l'action de la quinine est au contraire certaine ; et c'est là tout son mérite, comme le prouveront les nombreux exemples que nous citerons par la suite.

Etant donné ces notions, on peut définir la prophylaxie clinique, comme un procédé de traitement des manifestations cliniques de la fièvre paludéenne. C'est une mesure curative et non prophylactique.

Remarquons ici que dans les cas où une telle mesure — qu'on l'appelle curative ou prophylactique — s'impose, il est logique de l'appliquer aussi longtemps que subsistent des risques d'infection. On doit agir de telle façon que le médicament absorbé se trouve en permanence dans le sang du su-

jet. Ainsi, les premières générations du parasite, quand une infection vient à se faire, ne risqueront pas d'échapper à l'effet du produit prophylactique.

On voit déjà comme une telle méthode de prophylaxie est longue et coûteuse, surtout quand il s'agit de sédentaires fixés en pays impaludé. Nous mentionnerons les principaux obstacles qui rendent difficile sa mise en application. Mais citons tout d'abord quelques exemples qui en montrent les bienfaits.

Exemple I

Nous avons fait, dit Marchoux dans son traité sur le paludisme, une expérience, en 1898, portant sur 200 hommes de troupe :

66 prenaient la quinine, comme l'avait conseillé Koch, au retour de son premier voyage dans l'Afrique Occidentale Allemande ; soit 1 gr tous les 5 jours à titre préventif.

66 autres recevaient quotidiennement 0 gr. 25.

Une 3^e partie, composée de 68 témoins, restait sans traitement.

Commencée au mois de juin, l'expérience fut poursuivie jusqu'en novembre. Elle a donné les résultats suivants :

Hommes recevant 1 gr. de quinine tous les 5 jours : 43 % de paludisme ;

Hommes recevant 0 gr. 25 quotidiennement : 11 % de paludisme ;

Hommes ne recevant aucun traitement : 96 % de paludisme.

Exemple II

Des Archives de l'Institut Pasteur. Algérie, 1926, N° 3.

De nombreuses gares et maisonnettes du réseau algérien des chemins de fer P. L. M. ont dû être construites en raison des exigences de l'établissement de la voie ferrée, dans des régions où les agents risquent d'être contaminés par le paludisme.

Le service médical a organisé d'une façon systématique, depuis 2 ans, la quininisation préventive des agents selon la méthode classique qui consiste à absorber quotidiennement 40 cg. de quinine.

Cette quininisation a porté sur un effectif de 1.200 agents environ, dans les Centres du réseau signalés comme des foyers de paludisme ; elle a été réglementée de la façon suivante :

Chaque chef de gare de canton et de réserve, doit faire prendre à ses hommes, devant lui, cha-

que soir, la dose de quinine indiquée du 1^{er} mai au 30 octobre.

Les résultats furent les suivants :

En 1923, alors que la quininisation n'était pas pratiquée, il avait été relevé 286 cas de paludisme, soit environ 24 % ;

En 1924 : 188 cas de paludisme, soit env. 15 %

En 1925 : 90 cas de paludisme, soit env. 7,3%

Or, l'intensité de l'épidémie de paludisme a été à peu près la même en Algérie pendant ces 3 années.

Exemple III

Résumé d'un travail des frères Sargent, montrant comment l'usage approprié de la quinine est venu à bout du paludisme dans l'armée française de Macédoine (Bulletin trimestriel d'organisation d'hygiène de la S. D. N., juin 1933).

En automne 1915, l'armée française débarqua à Salonique. En janvier et février 1916, Ross, Laveran et d'autres avaient annoncé que si l'on ne prenait pas des précautions en temps voulu, on se trouverait en présence d'une épidémie grave de paludisme ; cependant, quoique des mesures aient été prises et des ordres donnés, l'ignorance des officiers, des simples soldats et même des médecins en em-

pêchèrent l'exécution. Les autorités qui devaient appliquer les mesures prophylactiques les tournèrent en dérision ; n'était-ce pas là rêves de médecins poursuivis par une idée fixe ? On regardait avec un sourire de mépris un hôpital dans lequel des précautions appropriées avaient été prises et dont les ouvertures avaient été grillagées.

Bien plus, les médecins ne savaient pas comment administrer la quinine et ils n'avaient pas foi en son efficacité. Il en est résulté des désastres :

En 1916, on comptait quelques 60.000 cas de paludisme dans une armée d'environ 115.000 hommes. En automne, il n'y avait pas plus de 20.000 hommes en ligne. Le général Sarrail rapportait au gouvernement que son armée était mobilisée à l'hôpital.

En janvier 1917, les frères Sargent furent envoyés en Macédoine pour y étudier la situation et établir un plan d'action. Ils décidèrent qu'il n'était pas indiqué d'avoir recours à de vastes mesures antilarvaires, pour protéger une armée occupant temporairement un pays, et ils recommandèrent une prophylaxie rigoureuse à l'aide de la quinine. Des indications minutieuses furent données sur la manière de la faire prendre sous surveillance. Chaque homme devait en prendre tous les jours sous forme de comprimés, et cela non pas à titre de médica-

ment, mais comme partie intégrante de sa ration ; refuser la quinine était considéré comme un refus d'obéissance en présence de l'ennemi. On créa un service antipaludique dont la tâche essentielle consistait à vérifier par l'analyse des urines au moyen du réactif de Tanret, si la quinine était bien donnée dans les différentes unités.

Si l'analyse ne se révélait pas suffisante, c'était l'officier responsable et non le soldat qui était puni.

Une propagande énergique était en outre menée.

Le résultat fut un succès et l'armée fut sauvée.

Le maximum annuel qui, en septembre 1916, atteignait 8.000 cas primaires pour 4 divisions, ne dépassait pas, en 1917, 1.000 cas primaires pour 8 divisions. En 1916, on enregistrait 379 décès dus au paludisme ; en 1917, 71 ; en 1918, 54.

La réaction de Tanret a montré que si 15 % seulement des hommes prenaient leur dose de quinine en 1916, ce taux atteignait environ 100 % en 1918.

Sur le même front, l'armée allemande, qui n'avait pas une organisation spéciale antipaludique, peut servir de comparaison ; les cas de paludisme y furent plus nombreux en 1917 qu'en 1916. »

Exemple IV

Récemment, M. Jamot a fait une expérience de quininisation préventive au Cameroun, de septembre à décembre 1928. Les essais ont porté sur 1.168 individus.

« Ces essais, dit M. Jamot, ne nous apprennent rien de nouveau, mais ils mettent une fois de plus en évidence l'efficacité de la quinine préventive.

Dans un grand nombre de cas, la quinine n'a pas empêché l'évolution de l'hématozoaire, mais il convient de remarquer que, dans le milieu où nous avons opéré, tous les habitants sont plus ou moins paludés et qu'il est évident que les doses administrées à titre préventif sont insuffisantes pour débarrasser l'organisme des parasites.

Mais les doses les plus faibles qui ont été administrées dans les villages de N'Gunda et d'Aboué (0 gr. 50 par semaine) ont marqué leur action, d'une façon très nette, par un écart de 15 à 20 % entre l'index d'infection des témoins et des gens traités.

On peut donc supposer que si nous avions opéré sur un terrain indemne de paludisme, nous aurions peut-être réussi dans la plupart des cas à empêcher l'infection. »

Autres exemples

Quinine préventive dans les écoles

Les enfants constituant une source d'infection très importante en pays de paludisme, la quinine préventive aura chez eux un double avantage :

1° Les enfants en tireront pour eux-mêmes un bénéfice immense ;

2° Le danger de répandre la maladie sera considérablement réduit.

Comment s'y prendre pour les prémunir contre la malaria ?

On peut se proposer de résoudre le problème sur une petite échelle. Dans un village, par exemple, les chefs de famille veilleraient à ce que, à intervalles déterminés, les enfants prennent de la quinine à titre préventif.

Mais l'on comprend que, pour peu que le chef de famille soit négligent, de pareilles mesures ne pourront être exécutées, et le but ne sera pas atteint. La quinine préventive n'est efficace qu'autant qu'elle est prise régulièrement et sans interruption pendant un temps suffisant.

Le problème se complique davantage quand on essaie de réaliser la quininisation préventive sur une grande échelle, et particulièrement quand il s'agit de peuples primitifs ou peu civilisés.

Beaucoup d'enfants n'aiment pas prendre la quinine, trouvant qu'elle est amère. D'autres, particulièrement les plus âgés, vendent la quinine qui leur est donnée ou l'emploient à d'autres usages. Dans l'ouvrage nommé « *Krankheiten und Hygiene W. Länder* », nous lisons que les enfants, dans l'Amérique du Sud, emploient les pilules pour tirer les oiseaux (Ruge et Mühlens).

Il faut surveiller de très près la prise de la quinine. Le moyen le plus sûr, c'est de la mettre dans la bouche de l'enfant, s'assurer qu'il l'a bien avalée.

Cette distribution ainsi contrôlée a pu être appliquée dans certains pays de malaria comme l'Algérie, l'Espagne, le Maroc. Elle devient impossible quand il faut couvrir de trop grandes distances. Ces dernières constituent l'un des plus gros obstacles, nécessitant des employés spéciaux et des frais élevés.

L'école est l'institution la mieux adaptée pour la distribution systématique de la quinine sur une assez grande échelle. Il y a à cela plusieurs raisons :

1° Un grand nombre d'enfants y viennent chaque jour à heures fixes.

2° Les enfants se trouvent en quelque sorte entraînés à un usage régulier de la quinine.

3° Une telle quininisation ne nécessite que des dépenses réduites.

Le Professeur E. R. K. Rodenwald, inspecteur pour la région Est de Java, écrit dans le « Public Health Service dans l'Inde Néerlandaise », ce qui suit :

« L'expérience nous apprend que dans la thérapeutique du paludisme, un bon résultat peut être obtenu en faisant administrer par l'instituteur, 1 gr. de quinine chaque jour, pendant la leçon, de 10 à 14 jours. De cette façon, le meilleur résultat peut être obtenu. »

Ronald Ross, dans son livre : « Prévention of malaria » explique comment, sous la surveillance d'inspecteurs médicaux, la quinine peut être administrée comme agent prophylactique. Ross suggère la distribution gratuite de la drogue dans les écoles pauvres, mais quand c'est possible, il trouve qu'un léger paiement est désirable.

Patrick Hehir recommande d'administrer gratuitement la quinine à tous les enfants jusqu'à l'âge de 10 ans. Il est d'avis qu'on arrive de la sorte à juguler toutes les infections et réinfections chez ces enfants, et diminuer très sensiblement le nombre des cas de paludisme dans le pays.

Le mieux est de travailler d'après le plan suivant :

1° La quinine sera mise entre les mains du maître d'école pour être distribuée aux enfants.

2° Le maître d'école tiendra un registre avec une liste détaillée des enfants présentant une rate palpable et de tous ceux qui prennent de la quinine.

3° Pendant la saison malarique, tous les écoliers, présentant des symptômes de paludisme ou n'en présentant pas, prendront une dose de quinine en rapport avec leur âge et durant toute cette saison.

4° A la fin de la saison, le maître enverra un compte rendu des cas de malaria relevés sur le registre aux autorités du district ou de la province, chargées de recevoir ce rapport.

La distribution de la quinine dans les écoles a été adoptée dans certains pays, selon un système très pratique.

Dans les Indes Anglaises, la drogue est vendue par les maîtres d'école dans les provinces d'Assam, les Provinces Centrales et les Provinces Unies.

A Ceylan, la quinine est distribuée dans toutes les écoles pour toute la région se trouvant à 3 milles à la ronde. Cette distribution a lieu trois fois par semaine ; chaque enfant au-dessus de 7 ans reçoit « 5 grains » de bichlorhydrate de quinine ; les enfants au-dessous de 7 ans reçoivent « 3 grains » du même sel.

Dans certaines écoles des Indes Néerlandaises, les enfants obtiennent une dragée, enrobée de sucre,

de 0 gr. 20 de bisulfate de quinine pour 1 centime allemand environ.

Le Congo belge est encore un excellent exemple. Le ministre des Colonies de Belgique décida en 1925 que la quinine serait distribuée à titre prophylactique à tous les enfants fréquentant les écoles publiques. Les frais s'élèvent à environ 250.000 francs belges par an.

A Panama, c'est une distribution plus large. Au commencement de chaque trimestre, l'inspecteur de l'Instruction Publique reçoit pour tout son district la quantité de quinine nécessaire, et il la distribue aux maîtres d'écoles. Ceux-ci doivent à leur tour la distribuer à tous ceux qui en ont besoin. Dans la République de Panama, plus de 1.000 instituteurs sont tenus à ce devoir. En plus, des infirmières visiteuses, payées par le gouvernement, inspectent les écoles et veillent à l'emploi de la drogue.

Les résultats obtenus grâce à la mise en œuvre d'un tel système sont excellents. Les expériences faites à Dakar et à Médina en 1922 et 1923, sont à ce point de vue très démonstratifs. M. Léger et E. Bédier en donnent une idée dans leur traité :

« Les enfants des écoles de ces deux villes prennent entre octobre 1922 et juillet 1923, 25 cg. de chlorhydrate de quinine, 3 fois par semaine. Les résultats furent les suivants :

Au mois de juin 1922, c'est-à-dire à la fin de la saison sèche, des examens de sang faits sur 210 écoliers à Dakar et à Médine donnent comme index plasmodique :

Dakar : Enfants au-dessous de 10 ans....	43,7 %
» au-dessus de 10 ans	30 %
Médina : Enfants au-dessous de 10 ans ..	63,6 %
» au-dessus de 10 ans ..	59,6 %

. Dans les mêmes écoles, sur 103 enfants, de nouveaux examens de sang furent effectués en juillet 1923. 57 de ces enfants étaient âgés de moins de 10 ans et 46 âgés de 10 à 16 ans. L'index plasmodique fut alors :

Dakar : Enfants au-dessous de 10 ans....	23 %
» au-dessus de 10 ans	22 %
Médina : Enfants au-dessous de 10 ans ..	22,7 %
» au-dessus de 10 ans ..	21 %

En comparant ces deux tableaux, nous voyons clairement qu'en distribuant de la quinine dans les écoles de Dakar et de Médina, le nombre des cas de porteurs de parasites baissa environ de moitié.

D'après les auteurs, ces résultats cadrent exactement avec le rapport de Van den Branden et Van Hoof sur des recherches analogues faites à Léopoldville au Congo Belge.

Le Professeur Mühlens, de Hambourg, organisa une distribution systématique de quinine dans une école de Jérusalem et fut très satisfait du résultat obtenu. Le même auteur parle aussi très favorablement des excellents résultats obtenus en Italie grâce à l'application du même système.

Dans les écoles d'Algérie, la distribution de la quinine a été sérieusement entreprise depuis 1919. 45 instituteurs et institutrices font prendre, pendant les mois de mai, juin, octobre et novembre, à chacun de leurs élèves une dragée de 20 centigrammes de quinine par jour.

Les frères Sergent, en décrivant la mise en pratique de ce système, se montrent très enthousiastes. D'après eux les enfants se soumettent avec plaisir à ce traitement qui a lieu classe par classe. Ils sont aussi d'avis que le recours journalier à la quinine frappe l'enfant et constitue un moyen de propagande beaucoup plus efficace que la théorie. Les heureux effets d'une telle propagande ont été confirmés par bien d'autres auteurs. Les enfants qui ont été habitués à prendre la quinine quotidiennement à l'école, exercent une influence éducatrice sur leurs parents.

C'est devant ces heureux résultats qu'un grand nombre d'auteurs expriment, avec raison, le souhait que la lutte contre le paludisme par la quini-

nisation à l'école, fasse partie intégrante de l'enseignement primaire dans les pays de malaria.

Tous ces nombreux exemples illustrent d'une façon suffisante les résultats que l'on peut obtenir grâce à une quininisation préventive bien conduite.

D'autres expériences poursuivies en Angleterre sur des sujets qui devaient subir la malariathérapie, tout en confirmant ces faits, nous permettent de mieux analyser l'efficacité de la quinine comme agent prophylactique.

Ces sujets étaient piqués deux ou trois fois par semaine, pendant cinq à huit semaines, par des moustiques porteurs de *P. vivax*, et recevaient des doses quotidiennes ou hebdomadaires de quinine pendant tout ce temps.

Ces essais, qui ont été communiqués à la Société des Nations, ont montré les résultats suivants :

« 1° Les personnes, infectées par piqûres de moustiques deux ou trois fois par semaine, et qui avaient pris chaque jour une dose de 0 gr. 30 de bichlorhydrate de quinine, souffrirent d'un léger accès de paludisme, dix et quatorze jours après la première infection ; toutefois, cet accès ne durait que de deux à quatre jours, après quoi, ces sujets

restaient afébriles pendant environ deux semaines, pour faire ensuite un nouvel accès bénin. Dans la suite des accès bénins analogues (d'une durée de 1 à 2 jours seulement) se représentaient à des intervalles irréguliers. Quelques jours après avoir cessé de prendre la dose prophylactique quotidienne, ils faisaient un accès grave accompagné de paroxysmes fébriles quotidiens et présentaient de nombreux parasites dans leur sang.

2° Les sujets infectés de la même manière, mais qui ne prirent comme prophylactique qu'une forte dose hebdomadaire de quinine (1 gr.) eurent des accès fébriles plus graves et plus fréquents que ceux qui avaient absorbé une dose quotidienne de 0 gr. 30. Ce système de prophylaxie clinique ne saurait être considéré comme une méthode satisfaisante.

Quelques jours après qu'on eut cessé la quinine, la maladie se déclara chez ces sujets de la même manière que chez ceux qui avaient pris une dose quotidienne.

3° Des essais analogues ont été effectués en Italie par D. Ottolenghi et Brotzu, sur des sujets traités par la quinine et piqués une ou plusieurs fois par des anophèles infectés. Avec des doses de quinine de 40 à 60 gr. par jour, ces auteurs ont réussi à empêcher l'apparition de l'accès pendant toute

la durée du traitement qui s'est prolongé, dans certains cas, pendant toute la saison malarique ; parfois même, ils ont réussi à éviter toute manifestation de paludisme. Les échecs ont été rares.

TECHNIQUE ET MÉTHODE DE CHOIX

Nous pouvons dégager des nombreux exemples cités plus haut, les règles essentielles qui doivent servir à édifier un bon système de quininisation préventive. Il ne serait pas inutile de les résumer ainsi :

1° La quinine sera prise dans les pays de malaria pendant toute la saison où cette affection sévit. Ce traitement sera même poursuivi plusieurs mois encore si l'on veut éviter les rechutes.

2° La drogue sera de préférence prise quotidiennement.

Le meilleur moment d'ingestion est le repas du soir. La quinine se trouvera ainsi au maximum de concentration dans le sang, aux heures de plus grande activité des anophèles ; d'autre part, les légers malaises dus à la quinine passeront inaperçus pendant le sommeil (Ed. et Et. Sergent).

3° La dose optima, efficace et tolérée par l'organisme, variable, bien entendu, avec l'âge sera comme nous l'indiquons dans le tableau suivant :

Age	Enfants de moins de 4 ans	Enfants de 4 à 12 ans	Adultes
Dose	5 cg.	20 cg.	40 cg.
	par année d'âge		

Le service antipaludique d'Algérie pratique un système consistant à administrer une dose quotidienne de chlorhydrate de quinine sous forme de deux dragées sucrées (40 cg.). Pour les enfants de 4 à 12 ans, la dose est d'une dragée (20 cg.). Pour les enfants en bas âge, la dose est de 5 cg. par année d'âge, en dragées enrobées de chocolat.

INCONVÉNIENTS

Il nous reste maintenant à discuter si une quininisation ainsi comprise, appliquée pendant de longs mois, peut présenter des inconvénients. N'oublions pas en effet que si dans le paludisme il y a l'hématozoaire, il y a aussi le malade.

Les inconvénients dus à l'effet de la drogue elle-même sur l'organisme ont été mentionnés dans la première partie de ce travail. Mais il existe d'autres inconvénients non moins essentiels, d'ordre moral ou économique, que nous avons vu surgir au cours des exemples que nous avons cités, et qui constituent de véritables obstacles à l'application de la quinine préventive sur une grande échelle.

Il ne serait pas inutile d'en donner encore une idée générale, en reproduisant ce passage du mémoire communiqué par B. Nocht, de Hambourg, à la Société des Nations en 1933 :

« La lutte contre le paludisme, en tant que maladie sociale, au moyen d'un traitement quinique aussi complet, approfondi et approprié que possible, comprend une organisation bien comprise, étendue et efficace, un personnel médical et auxiliaire adéquat, un approvisionnement en quinine suffisant, de la bonne volonté et de la compréhension de la part d'une population intelligente et disciplinée. Sans cette collaboration de la population, ce serait un pur gaspillage d'argent que de distribuer largement la quinine.

Dans la plupart des régions tropicales, la collaboration intelligente de la population fera défaut; de plus, l'indolence des indigènes et leur répugnance pour la quinine, sont généralement si prononcées qu'il est impossible de faire du traitement ambulatoire sur une grande échelle.

Mais même là où l'on a affaire à une population intelligente, disciplinée et bien disposée, le résultat de la campagne antipaludique par la quinine dépend encore de nombreux autres facteurs, tels que : forme du paludisme, climat, état de nutrition, niveau économique, habitation... »

CONCLUSION

Il résulte de l'enquête communiquée à la S. D. N. que la quinine n'empêche pas l'infection palustre. Mais prise quotidiennement pour qu'elle soit maintenue en permanence dans l'organisme des sujets exposés aux piqures infectantes d'anophèles, elle offre l'avantage d'empêcher les accidents aigus. Si l'infection n'est pas totalement jugulée, elle est du moins rendue latente, et restera latente aussi longtemps que durera la cure quininique. Comme l'a dit E. Sergent :

« C'est l'acclimatement sans risques. Tant qu'elle dure, la quininisation fait gagner du temps à la défense de l'organisme, qui pourra, par ses propres moyens, assurer la guérison définitive. »

L'interruption de la prophylaxie quininique, le climat et, notamment, les variations de température, une alimentation défectueuse, le surmenage, etc... peuvent transformer cet état latent en infection aiguë.

La quinine préventive ne donne son plein effet que dans la mesure où les intéressés en connais-

sent la technique et en acceptent la discipline c'est pourquoi tous ceux qui sont chargés des services antipaludiques doivent se livrer à une propagande incessante et enthousiaste pour éclairer l'opinion publique. Le système auquel se rallient tous les services antipaludiques est celui qui est pratiqué actuellement en Algérie.

Ce genre de prophylaxie appliqué de façon stricte, a donné de bons résultats et doit être recommandé, par exemple, pour les ouvriers, les travailleurs agricoles, les soldats, etc., qui, à certaines époques doivent exécuter dans les régions malariques des travaux tels que construction de chemins de fer, moissons, opérations militaires. Il est aussi indiqué dans les régions endémiques où l'on ne peut obtenir rapidement une assistance médicale comme, par exemple, ces régions de la Tunisie qui ne comptent qu'un médecin pour 30.000 ou 40.000 habitants, dont beaucoup sont des porteurs permanents de parasites.

Il est bien entendu que là où la lutte intensive contre les anophèles est possible, elle ne rend pas superflu le traitement par la quinine. Lorsque ces deux mesures sont appliquées en même temps, les résultats sont plus rapides et plus heureux. Comme l'ont dit les frères Sargent : « Une population instruite dès l'école, appliquant régulièrement les pro-

cédés de défense personnelle dans un pays dont la prospérité s'accroît, secondera puissamment l'action offensive des Services de l'Etat contre les eaux sauvages et contre l'infection chronique des porteurs de germes ».

Vu : *Le Doyen*,
G. ROUSSY.

Vu : *Le Président*,
L. TANON.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- ABBATUCCI. — La querelle de la quinine préventive (Presse Médicale, 30 avril 1932).
- ABRAMI. — Le paludisme en Macédoine et son traitement (Soc. Méd. Hôp., mars 1917).
- BARBER (M.A.), and KOMP (W.H.W.) (1927). — Some observations in the Limon and Panama divisions of the United Fruit Company, with special reference to certain measures for the control of malaria.
- BATIGNE. — Note sur les accidents consécutifs à l'injection de fortes doses de quinine (Rev. internat. de Méd. et Chir., Paris, 1917, XXVIII, 101-103).
- BAUVALLET. — A propos de la quinine préventive (Bull. Soc. de pathol. exotique. Paris, 1925, XVIII, p. 683-695).
- BRUMPT. — Précis de parasitologie.
- BUDYLIN-ANDREEFF. — Prophylactic quininization in village. (Vrach. Gaz. 34. 1003. 15 juillet 1930).
— Preventive quininization in malaria. (Russk. J. Tro. Med. 7. 82. 1929).
- CAMBESEDES (H.). — A propos d'une enquête sur le traitement du paludisme. (La Vie Médicale, N° 8, 25 avril 1931, p. 415).
— Le paludisme. Diagnostic. Prophylaxie et traitement. (Le Sud Médical et Chirurg., 15 février 1930, N° 21).
- DECOURT (Ph.). — Traitement du paludisme (Revue Coloniale 15 février 1932).
- DESTOUCHES (Louis). — La quinine en thérapeutique.
- FLETCHER. — Quinine resistant malaria (Lancet, Lond. 1918. II. 432).
- FOLEY (H.) (1931). — Effet de la quininisation systématique par petites doses journalières sur les gamètes de *Pl. vivax* et sur les gamètes du *Pl. praecox*. Soc. des Nations. Doc. CH. (Mal.) 157.
- FOURNEAU, TRANGE, Mme Y... et MELVILLE K.I. (1930). — Contribution à la chimiothérapie du paludisme. Essais sur la Malariâ des Canaries (Ann. Inst. Pasteur, XLIV, 5, 503).

- GIEMSA. — Chimiotherapie der Malaria. Handbuch der Path. Mikr (Kolle, Kross and Uhlenhuth) 3rd ed. VII, 15, 1.061. Fischer, Jena.
- GUTTMANN. — Traitement quinquinique du paludisme (Presse Médicale, 1917).
- HERAU et S. GIRONS. — Un cas d'anaphylaxie à la quinine chez un paludéen, intolérance absolue et urticaire, anti-anaphylaxie par voie digestive, guérison (Paris Méd., 1917, XXIII, 161-165).
- JAMOT. — Note sur des essais de quininisation préventive au Cameroun (Bull. de Soc. de Path. exot. 10 juillet 1929).
- JOB et HIRTEMANN. — Paludisme et quinine (Soc. Méd. Hôp., 17 mars 1916, page 337).
- JOUYÉUX. — Précis de médecine coloniale.
- LAFFONT. — Conférence internat. enfance africaine. N°3, 1931 p. 5, 13 et 29.
- LÉGER et BÉDIER. — Résultat d'un essai de prophylaxie quinquinique du paludisme dans les écoles de Dakar; Bull. Soc. path. exot., Vol. 17 : 1924, p. 101.
- LÉGER, BÉDIER et BAURY. — Bull. Soc. path. exot. Vol. 15, 1922, p. 510-514.
- LÉGER, PINAUD et BÉDIER. — Bull. Soc. path. exot. Vol. 16, 1923, p. 137-141.
- LEIPOLDT, Anne F. CLEAVER and ELIAS. — Report on the medical inspection of schools for the year ended 31st December 1920, 21.
- MARCHOUX. — 1926. Paludisme, p. 283-284.
- 1933. Les traitements du paludisme. Société des Nations, doc. Ch-Mal-193.
- MÜHLENS (P.). — 1927. Traitement et prophylaxie du paludisme. Soc. des Nations. Docteur CH. Mal. 199.
- NOCHT (B.) et KIRUTH (W.). — 1929. Ueber hämolytische chininkurwungen. Arch. Schiffs. u. Tropenhyg. XXXIII, 355.
- NOCHT (B.). — Arch. f. Schiffs. u. Tropenhyg. Beitr. Bnd. 30. 1925.
- OTTOLENGHI (D.). 1933. — Expérience de lutte antipaludique au moyen du traitement préépidémique des paludéens chroniques. Société des Nations. Doc. C. H. Mal. 192.
- OTTOLENGHI et BROTZU (G.) 1929. — Effetti del trattamento con chinino o altri medicamenti nella prevenzione della malaria sperimentale. Bull. Soc. Biol. Sper. IV. 2. 150.
- PARROT. — Arch. Inst. Pasteur d'Algérie, Vol. 1, 1923, p. 498.
- Bull. Inst. Pasteur d'Algérie. Vol. 24, 1926, p. 42.

- POLETTINI, cited by Celli. *La malaria*, p. 101.
- PONS-LEYCHARD. — Arch. Inst. Pasteur d'Algérie, Vol. I, 1923, p. 699.
en el interior de la Republica (de Panama) y la Campaña
- QUIROS, ROSA CATALINA. — Cited by Barraza in *El paludismo de quinización curative y preventive*.
- RAYNAL. — Bull. Soc. path. exot. vol. 21, 1928, p. 629.
- RODENWALT. — Mededeelingen burg. geneesk dienst in Ned-Indie, 1928, p. 16-19.
- ROSS. — *Prevention of malaria*.
- RUGE, MÜHLENS, ZUR VERTH. — *Krankheiten u. Hyg. d. warmen Länder*, 1925, p. 93, 129, 130, 133, 135.
- SERGEANT (Et. et Edmond). — Arch. Inst. Pasteur d'Algérie. Vol. 6, 1928.
- SERGEANT (Edmond) (1933). — Note sur le traitement du paludisme. Société des Nations. Doct. C. H. Mal. 197.
- SERGEANT (Edmond et Etienne), PARRÔT, FOLEY et CATANEL (1925). — La quinine contre le paludisme. Inst. Past. d'Algérie. Trait. N° 26 et N° 27.
- TANON, CAMBESSÉDÈS et DECOURT. — *Revue de Médecine et d'hygiène tropicales*. Mars-avril 1931, page 4.
- VAN DEN BRANDEN. — Bull. Soc. path. exot. volume 20, 1927, p. 338.
- VAN DEN BRANDEN and HENRY. — Ann. Soc. belge de méd. trop. Vol. 9, n° 1, 1929, p. 37-43.
- VAN DEN BRANDEN and VAN HOOFF. — Ann. Soc. belge de méd. trop. Vol. 3, N° 1, 1923, p. 37-44 .

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	7
------------------------	---

PREMIÈRE PARTIE

GÉNÉRALITÉS SUR LE PALUDISME	15
Cycle évolutif	15
Epidémiologie générale	17
Prophylaxie	18
GÉNÉRALITÉS SUR LA QUININE	21
Historique	21
Mode d'action	22
Méthodes expérimentales	23
Insuffisance et inconvénients	24

DEUXIÈME PARTIE

PROPHYLAXIE CAUSALE	31
Théorie et Définition	32
Observations	35
Conclusion	39

TROISIÈME PARTIE

PROPHYLAXIE CLINIQUE	43
Buts et définition	43
Exemples	47
Autres exemples (Quinine préventive à l'école)	53
Technique et méthode de choix	61
Inconvénients	62
CONCLUSION	65
BIBLIOGRAPHIE	69

